



TITLE:

Cross-Coupling Reactions in Flow Microreactor Systems(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Moriwaki, Yuya

CITATION:

Moriwaki, Yuya. Cross-Coupling Reactions in Flow Microreactor Systems. 京都大学, 2015, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2015-05-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19183>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016-05-25に公開

京都大学	博士（工学）	氏名	森脇 佑也
論文題目	Cross-Coupling Reactions in Flow Microreactor Systems (フローマイクロリアクターを用いたクロスカップリング反応)		
(論文内容の要旨)			
<p>現代科学の発展において機能性物質の合成に際し、環境負荷の軽減かつ低コスト化を達成する手法の開発は極めて重要である。こうした課題に対して有機合成化学には目的の分子をより迅速にかつ効率的に合成することが常に求められる。有機化合物の基本骨格のほとんどは炭素-炭素結合により形成されており、炭素-炭素結合形成反応は多くの有機化合物合成の根幹を成す極めて重要な反応である。従って、その効率化は今なお有機合成化学の中心となる課題である。</p> <p>遷移金属触媒を用いた有機金属種と有機ハロゲン化物のクロスカップリング反応は高選択的な炭素-炭素結合形成(特に sp^2 炭素同士の結合形成)のために最も広く用いられている反応のひとつであり、様々な有機化合物合成の効率化に大きな役割を果たしている。クロスカップリング反応において有機金属種を選択は反応性や選択性を制御する上で大変重要である。有機リチウム種は有機金属種のなかでも最も反応性が高く、有機合成上大変魅力的な中間体であり、カップリング反応の化学を以下の 2 つの面から支えている。(1) 直接的なカップリング反応への利用。(2) 他の有機金属種へのトランスメタル化の中間体としての利用。有機リチウム種を直接用いた反応はステップエコノミーおよびアトムエコノミー双方の観点から有用である。しかし多くの副反応が避けられず、官能基許容性が低いことが問題となる。そのため有機リチウム種をクロスカップリング反応に直接用いる報告は極めて少ないのが現状である。一方でより安定な有機金属種、特に有機ホウ素化合物を用いる鈴木-宮浦カップリング反応は官能基許容性が高く、多官能性化合物の効率的合成に欠かせない反応となっている。また、最近 Aggarwal らにより光学活性ボロン酸エステルを用いたエナンチオ特異的な遷移金属触媒を使わないクロスカップリング反応が報告されており、多様な有機ホウ素種の需要がますます高まっている。従って、より効率的なカップリング反応の開発とともに、幅広い官能基を有する有機ホウ素種の合成法の開発は有機合成化学において大きな課題の一つである。特に有機リチウム種をホウ素化する手法は大量合成にも適するため有用であり、より不安定な有機リチウム種を利用可能にする方法論の開発は重要である。これらの課題解決のためには、不安定有機リチウム種をホウ素化など目的とする反応に選択的に利用できる方法論が必要となる。</p> <p>クロスカップリング反応は有機金属種の合成と触媒反応の最低 2 段階を要する多段階反応である。従って、クロスカップリング反応の効率化を目指すうえで、多段階反応の効率化を志向した反応系の開発が必要となる。ワンポット反応やワンフロー反応のような反応の集積化は、不安定な中間体を単離せずに利用するために効果的である。特にフロー・マイクロリアクターを用いた空間的反応集積化は、非常に短い滞留時間の制御が可能であるので、極めて短寿命な活性中間体を經由する反応に適している。吉田らによって提唱されているフロー・マイクロリアクターを用いた高度な反応時間制御に基づく短寿命活性種を活用した高速化学合成は、フラッシュケミストリーと呼ばれている。フラッシュケミストリーの有用性は、求電子性官能基を有するアリールリチウムの発生・反応において示されている。滞留時間を適切かつ極めて短く制御することにより、シアノ基やニトロ基、アルコキシカルボニル基、アシル基といった求電子性官能基を有するアリールリチウムを分解する前に望む反応に効率的に用いることに成功している。</p> <p>申請者は反応集積化とフラッシュケミストリーに基づくフロー・マイクロリアクターの特長を活かしたクロスカップリング反応の開発を行った。極めて短い滞留時間の制御は、不安定有機リチウム種だけでなく不安定触媒活性種の発生に効果的であることを見出した。また、不安定活性種を金属-金属交換反応やカップリング反応と集積化することにより、カップリング反応を利用する合成全体の高効率化を達成した。</p> <p>申請者はフロー・マイクロリアクターを用いたハロゲン-リチウム交換反応とクロスカップリング反応の集積化、また、ハロゲン-リチウム交換反応とホウ素化反応によるボロン酸合成、続く鈴木-宮浦カップリング反応との集積化によるビアリール化合物や官能基を有するボロン酸エステル、光学活性なボロン酸エステル合成を達成した。さらに鈴木-宮浦カップリング反応に対して極めて高い活性を示す、不安定なパラジウム触媒前駆体のフラッシュ発生も達成している。本論文は、これらのフロー・マイクロリアクターを用いたクロスカップリング反応についてまとめたものであり、全 5 章より構成</p>			

京都大学	博士（工学）	氏名	森脇 佑也
<p>されている。</p> <p>第一章はハロゲンーリチウム交換によるアリールリチウム種の発生とそれを直接用いたアリールハライドとの村橋カップリングとの空間的集積化について述べたものである。</p> <p>アリールリチウムが起こす種々の副反応よりも速く目的のクロスカップリング反応を進行させるために様々なパラジウム触媒の検討を行ったところ、カルベン配位子を有する PEPPSI-SIPr を用いると最も効率的に目的の反応が進行することを明らかにした。フロー・マイクロリアクターを利用して有機リチウム種を効率的に発生させるとともに、この触媒を用いて速やかに村橋カップリング反応を行うことにより、種々のビアリアル類を極めて短時間で合成できることを明らかにした。</p> <p>第二章はハロゲンーリチウム交換によるアリールリチウム種の発生とそれを直接用いたビニルハライドとの村橋カップリングとの空間的集積化について述べたものである。</p> <p>アリールリチウムとアリールハライドの村橋カップリング反応に効果的であった PEPPSI-SIPr はビニルハライドとのカップリング反応には適さないことが明らかとなった。そこで新たに触媒探索を行った結果、酢酸パラジウムを用いると種々の副反応よりも速く目的のカップリング反応が進行することを見出し、スチルベン類の迅速合成を達成した。</p> <p>第三章はフロー・マイクロリアクターを用いた高活性触媒前駆体の発生と鈴木ー宮浦カップリング反応への利用について述べたものである。</p> <p>鈴木ー宮浦カップリング反応において、パラジウムとホスフィンが 1:1 で配位した錯体が高い活性を有することが示唆されているが、通常このような触媒活性種は反応系中にて平衡により少量ずつ発生すると推定されている。しかし、フロー・マイクロリアクターを用いて酢酸パラジウムとトリ-<i>t</i>-ブチルホスフィンを 1:1 で混合し、速やかに反応系中に導入することにより、鈴木ー宮浦カップリング反応を高速で進行させる触媒が発生することが明らかにした。フロー-IR により、本錯体は酢酸パラジウムとトリ-<i>t</i>-ブチルホスフィンが 1:1 で配位した錯体のダイマーであり、速やかに <i>t</i>-ブチル基の C-H 結合がパラジウムと反応することにより触媒活性の低いパラダサイクルになることが示唆された。</p> <p>第四章はハロゲンーリチウム交換とホウ素化、鈴木ー宮浦カップリング反応の集積化について述べたものである。</p> <p>従来のバッチ型反応器を用いた場合には、不安定有機リチウム種を用いた Li-B 交換反応による求電子性官能基を有するボロン酸の合成は非常に困難である。本章では、フロー・マイクロリアクターを用いて反応条件を精密に制御することにより、求電子性官能基を有する不安定アリールリチウムの Li-B 交換反応によるボロン酸エステルの効率的合成が行えることを明らかにした。さらにハロゲンーリチウム交換と Li-B 交換反応、鈴木ー宮浦カップリング反応の集積化により求電子性官能基を有するビアリアル類の合成を達成した。</p> <p>第五章では光学活性なベンジルカルバメート類から立体的に不安定なベンジルリチウムの発生と、その立体選択的 Li-B 交換反応について述べたものである。</p> <p>ベンジルカルバメート類から発生させた有機リチウム中間体は立体的に不安定であり、そのラセミ化を防ぐためには極低温条件が必要であることが知られている。本章ではまず、フロー・マイクロリアクターを用いてベンジルカルバメート類から発生させた有機リチウム中間体の立体的な安定性についての置換基効果を明らかにした。続いて、発生させたリチウム中間体をホウ素化し、従来法のような極低温を必要としない光学活性なボロン酸エステルの合成を達成した。</p> <p>以上、本論文では、有機リチウム種を直接またはホウ素化を経て間接的にクロスカップリング反応に用い、クロスカップリン体を迅速に合成する手法を開発した。また、滞留時間の精密制御により求電子性官能基を有するボロン酸エステルや光学活性なボロン酸エステル、高活性触媒前駆体の合成も達成した。本論文ではフロー・マイクロリアクターの特長がクロスカップリング反応の効率化に大きく活かされており、今後のクロスカップリング反応の発展にも大いに貢献するものと期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、フローマイクロリアクターを用いた不安定有機リチウム種並びに不安定パラジウム触媒を鍵とするクロスカップリング反応について述べたものである。以下にその概要を示す。

1. フローマイクロリアクターを用いたアリールハライドのリチオ化と、それにより生成するアリールリチウム種と別のアリールハライドとの村橋カップリング反応の空間的集積化を達成した。そのために適切な触媒を明らかにし、アリールリチウムの高い反応性に由来する副反応よりも速く目的のカップリング反応を進行させることに成功した。
2. アリールリチウムをとビニルハライドの村橋カップリング反応は、アリールハライドに最適であった触媒は活性が低かったが、別の触媒系を見出すことによりこれを達成した。
3. フラッシュケミストリーの概念に基づき、高い活性を有する触媒前駆体となるパラジウムにホスフィン配位子が 1:1 で配位した短寿命錯体をフロー系で調製し、これを触媒前駆体として用いることにより鈴木-宮浦カップリング反応が高速で進行することも明らかにした。また、高速にカップリング反応が進行するため、通常の鈴木-宮浦カップリング反応条件下で不安定なボロン酸を分解することなく反応に利用できることを見出した。
4. フロー・マイクロリアクターを用い温度、滞留時間を精密に制御することにより、種々の求電子性官能基を有するアリールハライドのリチオ化とホウ素化によりボロン酸エステルを合成する手法を開発した。さらに、リチオ化とホウ素化、鈴木-宮浦カップリング反応の空間的集積化を行い、この方法が官能基を有するビアリールの合成に効果的であることを明らかにした。この際、アリールリチウムのホウ素化により発生するボレート錯体がカップリング反応に活性を示すため塩基の添加が不要であることも見出した。
5. フロー・マイクロリアクターを利用することにより極低温条件を用いることなく、立体化学的に不安定なベンジルリチウム種を発生させ、異性化させずに求電子剤との反応に用いる手法を開発した。さらに、ベンゼン環上の置換基が立体的安定性に与える影響を明らかにした。また、本手法を光学活性ボロン酸エステルの合成に応用した。

以上、本論文は、フロー・マイクロリアクターを用いたクロスカップリング反応の新しい可能性を開くもので、新規で有用な知見を多く含んでおり、学術上、實際上、寄与するところが少なくない。よって、本論文は、博士（工学）の学位論文としての価値のあるものと認めた。また、平成27年3月20日、論文内容とそれに関連する事項について試問を行った結果、合格と認めた。